

Klinisch experimentelle Untersuchung
zur Frage einer unterschiedlichen Beeinflussung
des Kohlenhydratstoffwechsels durch
das Gestagen Lynestrenol allein
im Vergleich zu einer Kombination von
Lynestrenol mit dem Östrogen Äthinylöstradiol
bei zehn stoffwechselgesunden Frauen

Wolfgang Schlauch

1981
—

Aus der II. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Richter

Klinisch experimentelle Untersuchung zur Frage einer unterschiedlichen Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch das Gestagen Lynestrenol allein im Vergleich zu einer Kombination von Lynestrenol mit dem Östrogen Äthinylöstradiol bei zehn stoffwechselgesunden Frauen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Wolfgang Schlauch
München

München 1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Richter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.81



Inhaltsübersicht

Seite

I.	Einleitung	1
II.	Problemstellung	5
III.	Methodik	6
	1. Auswahl der Probandinnen	6
	2. Verwendete Präparate	6
	a) Lynestrenol	6
	b) Äthinylöstradiol + Lynestrenol	6
	3. Biometrischer Ansatz	6
	4. Blutglukosetoleranztest-Beschreibung	7
IV.	Ergebnisse	9
V.	Diskussion	23
VI.	Zusammenfassung	25
	Literaturübersicht	27

I. Einleitung

Mit Einführung der oralen Kontrazeption durch Pincus 1956, glaubte man eine einfache, relativ sichere und größere Nebenwirkungen ausschließende Methode der Empfängnisverhütung gefunden zu haben. Da man zu Beginn der Entwicklung oraler Kontrazeptiva allein mit hohen Dosen Gestagen arbeitete, traten hierbei jedoch sehr oft unliebsame Zwischenblutungen auf, die bald schon Veranlassung gaben, den Gestagen oral wirksame Östrogene hinzuzugeben, die ebenfalls zentral hemmend wirken, den anti-östrogenen Effekt aber deutlich minderten, so daß Zwischenblutungen seltener auftraten. Sowie man bemüht war, diese für die Frau lästigen Nebenwirkungen zu korrigieren, wurde auch schon bald die Frage nach möglichen negativen Einflüssen der Sexualsteroiden auf den Stoffwechsel laut. Insbesondere verlangte der Kohlenhydratstoffwechsel nach eingehenden Untersuchungen, da in zunehmendem Maße angenommen werden mußte, daß negative Nebenwirkungen hormonaler Kontrazeptiva Einfluß auf diesen speziellen Metabolismus nehmen.

1969 veröffentlichte P. Beck (1) Ergebnisse von Untersuchungen, in denen er nachwies, daß nur mit Mestranol bei Rhesusaffen eine Verschlechterung der Glukosetoleranz auszulösen ist. Da lediglich Mestranol und Äthinyl-

Östradiol in handelsüblichen Präparaten Verwendung finden, war diese Entdeckung von großem Interesse gefolgt.

Di Paola und Mitarbeiter (7, 8) berichten, daß sie pathologische Glukosetoleranzkurven nur bei Frauen gefunden haben, die mit Präparaten behandelt wurden, in denen Mestranol enthalten war. Sie verglichen vier Gruppen von Frauen, die jeweils mit verschiedenen Kombinationen von Östrogenen und Gestagenen behandelt wurden, wobei nur die Gruppe in deren Medikation Mestranol vorhanden war, pathologische Werte zeigte.

Javier und Mitarbeiter (14) fanden bei ihren Untersuchungen über hormonale Kontrazeptiva 85 % pathologische Kortisoltoleranzteste, die sie wiederum auf die, in den Präparaten enthaltene Östrogenkomponente zurückführten.

V. Wynn und Mitarbeiter (24, 25) beobachteten Veränderungen der Glukosetoleranz unter Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva. Interessant zu erwähnen sind die hohen Insulinspiegel nach erfolgter Glukosebelastung, die die Autoren, mit dem nach Verabreichung von Glukoortikoiden auftretenden sogenannten Steroiddiabetes vergleichen.

Bei Einnahme von Äthinylöstradiol, so beschreiben Billiar und Mitarbeiter (4), wird die Umwandlung von Kortisol zu Kortison vermindert, d.h., die "metabolic cortisol clearance rate" nimmt ab. Ähnlich wie v. Wynn kommen

Billiar und Mitarbeiter (4) zu einem ungefähr gleichen Ergebnis. Clinch und Mitarbeiter (9) gelangen zu dem Schluß, daß bei kontrazeptiver Medikation die niedrigste Dosierung bezüglich der Östrogenkomponente zu wählen sei.

Goldmann und Mitarbeiter (12) untersuchten Frauen im Wochenbett und in der Menopause, während der Einnahme hoher Dosen von Östrogenen. Es zeigten sich verminderte Glukosetoleranzkurven, vor allem bei sogenannten praediabetischen Frauen.

In mehreren Arbeiten zeigen Specally und Mitarbeiter (16 - 21), daß eine Verschlechterung der Glukosetoleranz vor allem vom Typ und von der Dosierung des Kontrazeptivums abhängen. Aus den Ergebnissen geht hervor, daß Kombinationspräparate deutlicher als Sequenzpräparate den Glukosespiegel beeinflussen, wobei auch die Gestagenkomponente von besonderer Bedeutung zu sein scheint.

Drei verschiedene Antikonzeptiva, vom konventionellen Kombinationstyp, vom Sequentialtyp und vom Gestagentyp ohne Östrogenzusatz wurden von Vermeulen und Mitarbeitern (23) untersucht. Hierbei fanden sich jedoch keine abnormen Glukosespiegel, doch stiegen die Insulinspiegel unter der Behandlung eines jeden Präparates an, und zwar am stärksten unter Gestagen. Als Schlußfolgerung gibt

Vermeulen an, daß nicht der Typ der oralen Kontrazeptionsmittel selbst, sondern Art und Menge der verwandten Östrogen- und Progesteronabkömmlinge für den möglichen Einfluß einer antikonzeptiven Behandlung auf den Kohlehydratstoffwechsel entscheidend sei.

Ganz im Gegenteil zu den bereits angeführten Arbeiten kommen Bottermann und Mitarbeiter (6), Frerichs et al. (11) und Leis et al. (15) zu der Überzeugung, daß hormonale Kontrazeptiva keinen entscheidenden Einfluß auf die sogenannte Glukosetoleranz haben.

Wie aus den bereits beschriebenen Untersuchungen zu ersehen ist, wurde häufig nur die Östrogenkomponente beachtet, und hier im Besonderen Mestranol. 1969 berichten Dittmar und Waidl (10), daß unter reiner Gestagenmedikation (0,5 Chlormadinonacetat) keine Verschlechterung der Glukosetoleranz auftrat.

II. Problemstellung

In der nachfolgenden Arbeit gingen wir der Frage nach, ob bei mehrfachem Wechsel von einer Östrogenfreien Minipille zu einem Kombinationspräparat und umgekehrt unterschiedliche Blutglukose- und Seruminsulinwerte nach oraler Glukosebelastung nachweisbar wären.

III. Methodik

1. Auswahl der Probandinnen

Die Auswahl der Probandinnen erfolgte zufällig. Das Alter der Untersuchungspersonen lag zwischen 21 und 34 Jahren. Alle Personen waren zur Zeit des Versuches gesund und nahmen keine zusätzlichen Medikamente ein. Für diesen Versuch wurden 10 Frauen gewonnen.

2. Verwendete Präparate:

- a) Lynestrenol 0,5 mg (Minipille); Handelsname: Exluta der Fa. Organon
- b) Lynestrenol 1 mg und Äthinylöstradiol 0,05 mg (Kombinationspille); Handelsname: Pregnon der Fa. Nourypharma GmbH.

3. Biometrischer Ansatz

In vier aufeinanderfolgenden Behandlungszyklen nahmen die 10 Probandinnen abwechselnd eine Östrogenfreie Minipille (Lynestrenol 0,5 mg) oder ein Kombinationspräparat (Lynestrenol 0,5 mg und Äthinylöstradiol 0,05 mg) ein. Somit kam jedes Behandlungsschema zweimal zur Anwendung und die Versuchspersonen dienten jeweils viermal als ihre eigene Kontrolle.

Die Auswahl des Präparates, mit dem jeweils begonnen wurde erfolgte nach einer Zufallsliste.

Am 20. Tag der Einnahme jedes Behandlungszyklus erfolgte ein oraler Glukosebelastungstest mit 100 g Glukose (Dextro-Ogt).

Lynestrenol 0,5 mg = x

Äthinylöstradiol 0,05 mg + Lynestrenol 0,5 mg = n

medikationsfreies Intervall = o

	GTT		GTT
1. Zyklus		2. Zyklus	
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx		nnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnn	
	GTT		GTT
3. Zyklus		4. Zyklus	
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx		nnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnn	

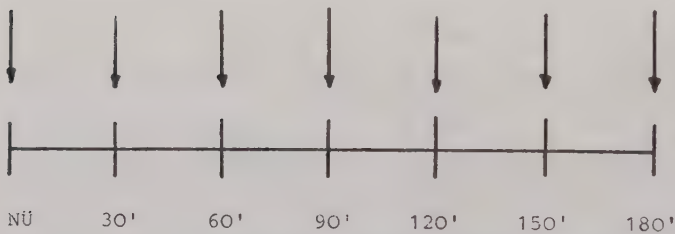
4. Blutglukosetoleranztest-Beschreibung

Der Glukosetoleranztest lief wie folgt ab:

Nach 3 Tagen kohlehydratreicher Ernährung kamen die Probandinnen morgens nüchtern gegen 8.00 in die Klinik. Sofort nach der ersten Blutentnahme nahmen sie 100 g Glukose in Form eines Probetrunks (Dextro-Ogt) zu sich. Anschließend an die erste Blutentnahme wurden nun alle 30 Minuten, über einen Zeitraum von 3 Stunden, Blutproben abgenommen.

Jede Blutprobe wurde auf ihren Gehalt an Blutglukose und Seruminsulin untersucht. Die Blutglukosebestimmung erfolgte enzymatisch (Doppelbestimmung, VK = 1,8 %. Die Seruminsulinbestimmung wurde radioimmunologisch durch Doppelantikörpermethode durchgeführt (Dreifachbestimmung, VK in Serie 7,3 %).

Blutentnahme: sofort nach der ersten Blutentnahme
100 g Glukose oral



IV. Ergebnisse

Die Blutglukosewerte und Seruminsulinwerte sämtlicher durchgeführter oraler Glukosetoleranztests (OGTT) sind in Tabelle 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1: Blutglukosewerte (in mg %/100 ml)

		8.00	8.30	9.00	9.30	10.00	10.30	11.00
B.Sch.	Z. I AÖ+LY	92.3	80.9	195.9	125.8	116.9	70.2	39.2
	Z. II LY	73.6	131.1	119.8	86.9	71.4	46.1	52.1
	Z. III AÖ+LY	81.5	176.6	132.0	100.5	110.5	66.9	65.3
	Z. IV LY	111.9	200.3	156.1	98.2	82.4	82.7	46.8
M.Rög.	Z. I AÖ+LY	80.5	120.4	100.8	84.5	76.2	89.0	90.0
	Z. II LY	57.8	109.8	98.6	74.6	76.5	52.4	67.3
	Z. III AÖ+LY	81.1	132.3	128.2	107.0	73.9	80.5	66.5
	Z. IV LY	82.1	140.9	100.8	85.0	86.6	72.3	59.1
M.Hen.	Z. I LY	96.3	132.0	126.7	111.8	105.5	89.1	77.1
	Z. II AÖ+LY	73.9	129.2	147.9	125.5	115.6	105.2	70.8
	Z. III LY	72.9	175.6	153.2	146.8	129.5	120.5	108.7
	Z. IV AÖ+LY	69.2	133.9	120.1	82.80	110.2	97.0	67.6
C.Wet.	Z. I AÖ+LY	78.1	104.6	111.2	86.9	111.2	91.6	88.1
	Z. II LY	87.1	91.3	87.1	88.7	89.0	97.0	80.5
	Z. III AÖ+LY	69.8	115.6	70.5	65.9	68.5	68.8	81.8
	Z. IV LY	94.8	139.7	112.5	73.9	87.5	83.7	79.6
G.Kap.	Z. I AÖ+LY	73.0	165.3	140.3	82.5	104.2	97.9	69.9
	Z. II LY	96.7	134.0	117.5	102.7	76.5	102.0	88.2
	Z. III AÖ+LY	77.1	158.0	133.7	77.1	72.3	75.5	48.0
	Z. IV LY	101.7	189.9	120.7	110.9	99.5	95.7	60.3
C.Kol.	Z. I LY	79.9	120.4	90.3	76.8	79.3	99.8	100.2
	Z. II AÖ+LY	88.4	130.8	102.9	100.1	107.1	103.5	101.4
	Z. III LY	81.2	141.2	74.9	79.9	68.8	65.7	73.0
	Z. IV AÖ+LY	89.7	144.0	99.5	107.1	107.1	109.3	89.1
B.Kol.	Z. I LY	96.1	127.0	116.3	118.2	102.4	102.4	109.3
	Z. II AÖ+LY	80.9	128.0	107.4	86.9	88.1	104.6	77.1
	Z. III LY	81.2	141.2	74.9	79.9	68.8	65.7	73.0
	Z. IV AÖ+LY	95.4	129.5	126.9	103.0	108.1	111.4	104.2
K.Eck.	Z. I LY	92.2	127.4	120.7	105.5	104.2	93.8	65.0
	Z. II AÖ+LY	80.5	145.9	138.1	111.9	94.1	98.9	75.8
	Z. III LY	82.7	173.2	179.4	162.5	125.1	113.2	86.4
	Z. IV AÖ+LY	83.1	168.1	155.5	101.4	99.2	80.9	82.1
C.Vas.	Z. I AÖ+LY	93.1	171.5	140.2	117.5	110.5	104.0	110.6
	Z. II LY	61.9	100.1	109.1	96.7	114.0	69.8	79.3
	Z. III AÖ+LY	81.8	121.0	125.4	90.0	92.6	90.7	75.8
	Z. IV LY	91.4	160.1	121.6	94.9	110.2	118.1	109.3
E.Rög.	Z. I AÖ+LY	96.2	113.4	80.8	63.6	87.6	79.6	74.2
	Z. II LY	84.0	127.7	83.4	74.3	79.6	81.8	75.5
	Z. III AÖ+LY	83.7	120.7	155.5	98.6	94.1	101.7	88.8
	Z. IV LY	88.2	146.6	180.7	149.4	154.2	153.8	104.5

Tabelle 2: Seruminsulinwerte (in uE/ml)

		8.00	8.30	9.00	9.30	10.00	10.30	11.00
B.Sch.	Z. I	ÄÖ+LY	10.7	71.9	156.4	143.9	117.7	32.9
	Z. II	LY	14.0	87.2	76.6	79.0	74.6	19.7
	Z. III	ÄÖ+LY	9.4	129.2	107.8	123.9	75.8	20.6
	Z. IV	LY	23.7	97.2	159.7	94.2	85.8	37.3
M.Rög.	Z. I	ÄÖ+LY	17.5	90.8	125.2	103.4	49.5	60.0
	Z. II	LY	15.2	123.9	120.0	160.5	138.8	81.9
	Z. III	ÄÖ+LA	12.9	85.3	116.0	164.7	79.0	63.2
	Z. IV	LY	17.6	157.2	167.3	114.6	81.5	70.0
M.Hen.	Z. I	LY	17.7	55.0	98.1	95.6	87.1	76.9
	Z. II	ÄÖ+LY	17.3	58.8	141.7	187.4	146.2	83.6
	Z. III	LY	17.5	81.0	192.3	94.2	177.1	130.5
	Z. IV	ÄÖ+LY	18.8	76.1	125.8	118.2	136.7	99.7
C.Wet.	Z. I	ÄÖ+LY	18.0	147.7	200.0	62.0	85.8	94.7
	Z. II	LY	16.0	86.7	74.2	60.3	47.5	57.0
	Z. III	ÄÖ+LY	21.1	198.4	76.0	51.9	57.9	90.3
	Z. IV	LY	20.2	175.2	118.2	39.4	51.1	35.0
G.Kap.	Z. I	ÄÖ+LY	12.7	132.9	200.0	108.4	164.0	134.2
	Z. II	LY	7.1	98.2	165.0	165.0	90.7	148.9
	Z. III	ÄÖ+LY	10.9	200.0	200.0	127.7	80.1	84.2
	Z. IV	LY	18.2	200.0	200.0	165.0	80.1	60.1
C.Kol.	Z. I	LY	14.6	83.6	58.2	38.6	41.5	40.1
	Z. II	ÄÖ+LY	15.3	77.7	87.1	60.0	57.0	66.9
	Z. III	LY	13.5	63.2	53.5	42.0	42.9	43.3
	Z. IV	ÄÖ+LY	17.6	85.3	50.1	37.5	49.5	31.9
B.Kol.	Z. I	LY	9.9	77.8	79.0	52.8	27.6	42.2
	Z. II	ÄÖ+LY	8.5	65.6	73.9	63.6	52.2	58.5
	Z. III	LY	8.8	65.9	78.6	68.7	55.8	63.9
	Z. IV	ÄÖ+LY	10.6	142.5	82.8	121.4	84.9	132.6
K.Eck.	Z. I	LY	6.9	43.8	81.7	63.2	57.8	50.0
	Z. II	ÄÖ+LY	7.8	50.3	75.1	73.7	51.8	58.9
	Z. III	LY	7.8	57.5	110.1	67.7	58.4	50.8
	Z. IV	ÄÖ+LY	9.5	85.1	124.1	67.4	46.7	44.4
D.Käs.	Z. I	ÄÖ+LY	3.6	50.9	60.1	41.0	59.7	35.4
	Z. II	LY	3.5	47.3	68.0	64.9	57.6	39.7
	Z. III	ÄÖ+LY	6.5	63.9	73.9	48.6	63.9	60.0
	Z. IV	LY	7.6	82.3	69.4	19.3	58.0	58.0
E.Röm.	Z. I	ÄÖ+LY	5.5	42.0	41.5	20.5	20.0	19.8
	Z. II	LY	2.4	36.5	30.0	12.3	23.8	16.5
	Z. III	ÄÖ+LY	7.1	44.0	90.7	58.1	53.6	77.0
	Z. IV	LY	10.8	56.4	104.7	69.4	51.8	93.9

Die Abbildungen 1 und 2 geben die summarischen Verläufe der Blutglukose- und Seruminsulinwerte sämtlicher Zyklen unter der Minipille und dem Kombinationspräparat wieder. Die Mittelwerte zu den einzelnen Zeitpunkten weichen praktisch nicht voneinander ab. Da in den großen Streuungen Unterschiede verborgen sein könnten, wurden die 2-Stundenwerte und Summenwerte für Blutglukose und Seruminsulin sämtlicher aufeinanderfolgenden Glukosetoleranztests bei der jeweils gleichen Probandin mit dem t-Test für gepaarte Beobachtungen verglichen. Dabei fand sich weder für die Glukose- noch für die Seruminsulinwerte ein signifikanter Unterschied auf dem 5 %-Niveau.

Abbildung 1

Summarischer Verlauf der Blutglukose (Mittelwerte und Standardabweichungen in mg/100 ml) von jeweils 20 oralen Glukosetoleranztests unter einer östrogenfreien Minipille (Punkte) (0,5 mg Lynestrenol) und einer Kombinationspille (Dreiecke) (1 mg Lynestrenol und 0,05 Äthinyl-Östradiol).

Abb. 1

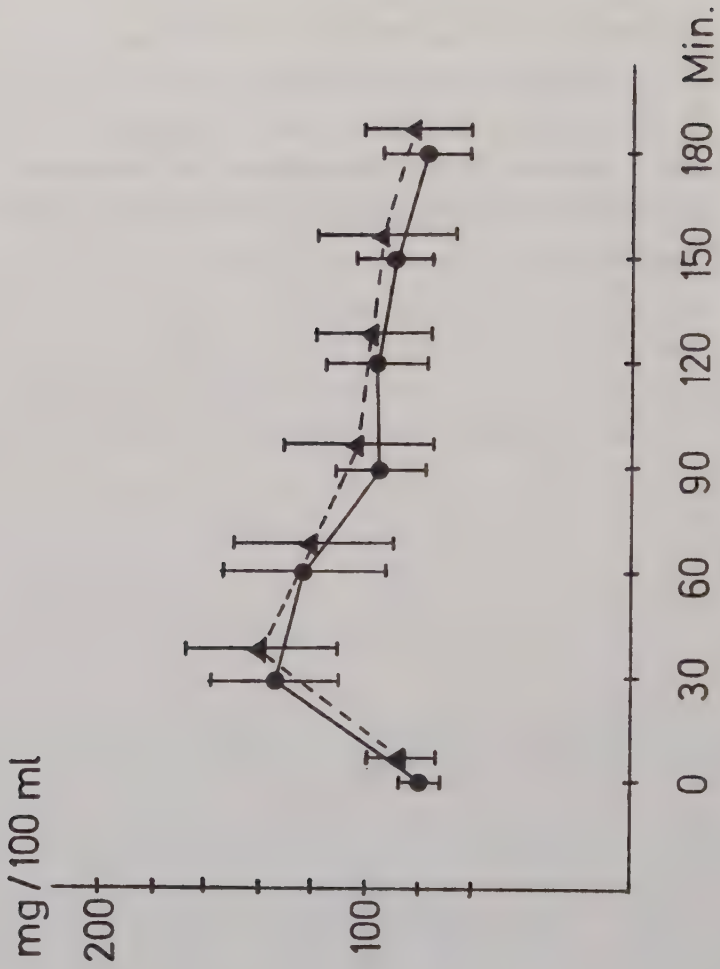


Abbildung 2

Summarischer Verlauf des Seruminsulins (Mittelwerte und Standardabweichungen in UE/ml von jeweils 20 oralen Glucosetoleranztests unter einer östrogenfreien Minipille (Punkte) (0,5 mg Lynestrenol) und einer Kombinationspille (Dreiecke) (1 mg Lynestrenol und 0,05 mg Äthinylöstradiol).

Abb. 2

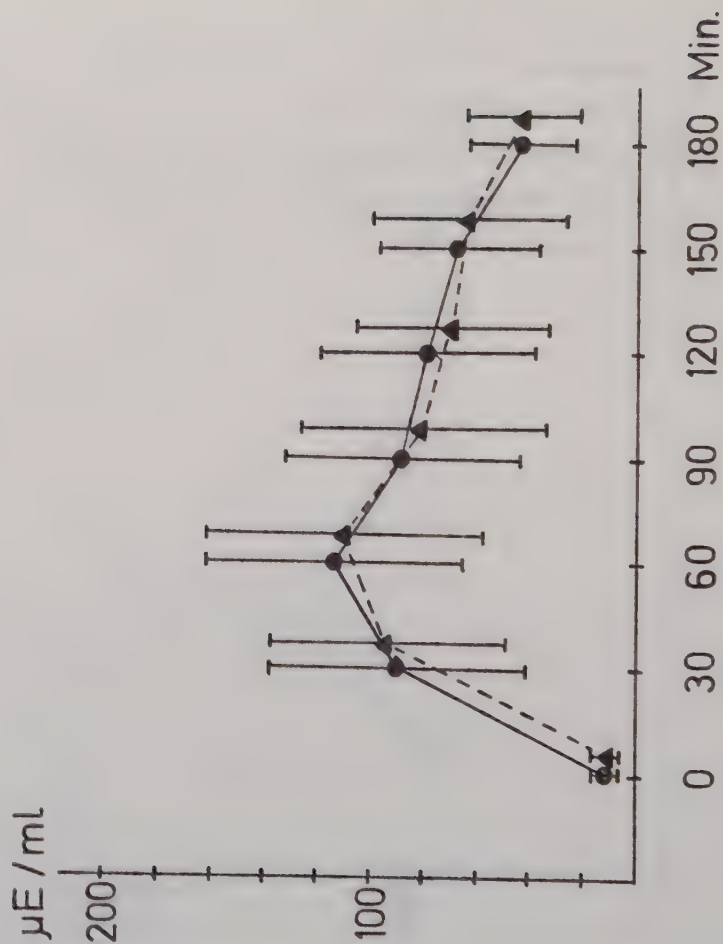


Tabelle 1

Summen der halbstündigen Blutglukosewerte über 3 Stunden von paarweise verglichenen Glukosetoleranztests unter Östrogenfreier Minipille (M = Lynestrenol 0,5 mg) und Kombinationspille (K = Lynestrenol 1 mg und Äthinyl-Östradiol 0,05 mg) für einen nicht quantitativen "höher-niedriger" Vergleich.

Tabelle 1

Paar Nr.	Summe der Blutglukosewerte (halbstündlich über 3 Stunden) unter M mg/100 ml	M K	Summe der Blutglukosewerte (halbstündlich über 3 Stunden) unter K mg/100 ml	K M
1	581		721	x
2	778	x	735	
3	537		642	x
4	627		670	x
5	739		769	x
6	909	x	681	
7	621		676	x
8	674	x	543	
9	719		733	x
10	780	x	642	
11	646		734	x
12	585		746	x
13	770	x	673	
14	800	x	585	
15	709		746	x
16	954	x	770	
17	631		873	x
18	818	x	678	
19	607	x	568	
20	978	x	745	
		10		10

Tabelle 2

Summe der halbstündigen Seruminsulinwerte über 3 Stunden von paarweise verglichenen Glukosetoleranztests unter Östrogenfreier Minipille (M = Lynestrenol 0,5 mg) und Kombinationspille (K = Lynestrenol 1 mg und Äthinyl-Östradiol 0,05 mg) für einen nicht quantitativen "höher-niedriger" Vergleich.

Tabelle 2

Paar Nr.	Summe der Seruminsulinwerte (halbstündlich über 3 Stunden) unter M uE/ml	M K	Summe der Seruminsulinwerte (halbstündlich über 3 Stunden) unter K uE/ml	K M
1	469		609	x
2	748	x	611	
3	639	x	548	
4	756	x	492	
5	475		542	x
6	384		663	x
7	292		403	x
8	312		637	x
9	413	x	344	
10	324		359	x
11	750	x	727	
12	764		814	x
13	464	x	408	
14	143		169	x
15	509	x	474	
16	364		541	x
17	629	x	379	
18	331		354	x
19	349	x	292	
20	369	x	366	
		10		10

In Abb. 3 wurde die Summe sämtlicher Blutglukose- und Seruminsulinverläufe über 3 Stunden (Mittelwert und Standardabweichungen) getrennt für Lynestrenol (Punkt) und Äthinylöstradiol / Lynestrenol (Dreieck) dargestellt.

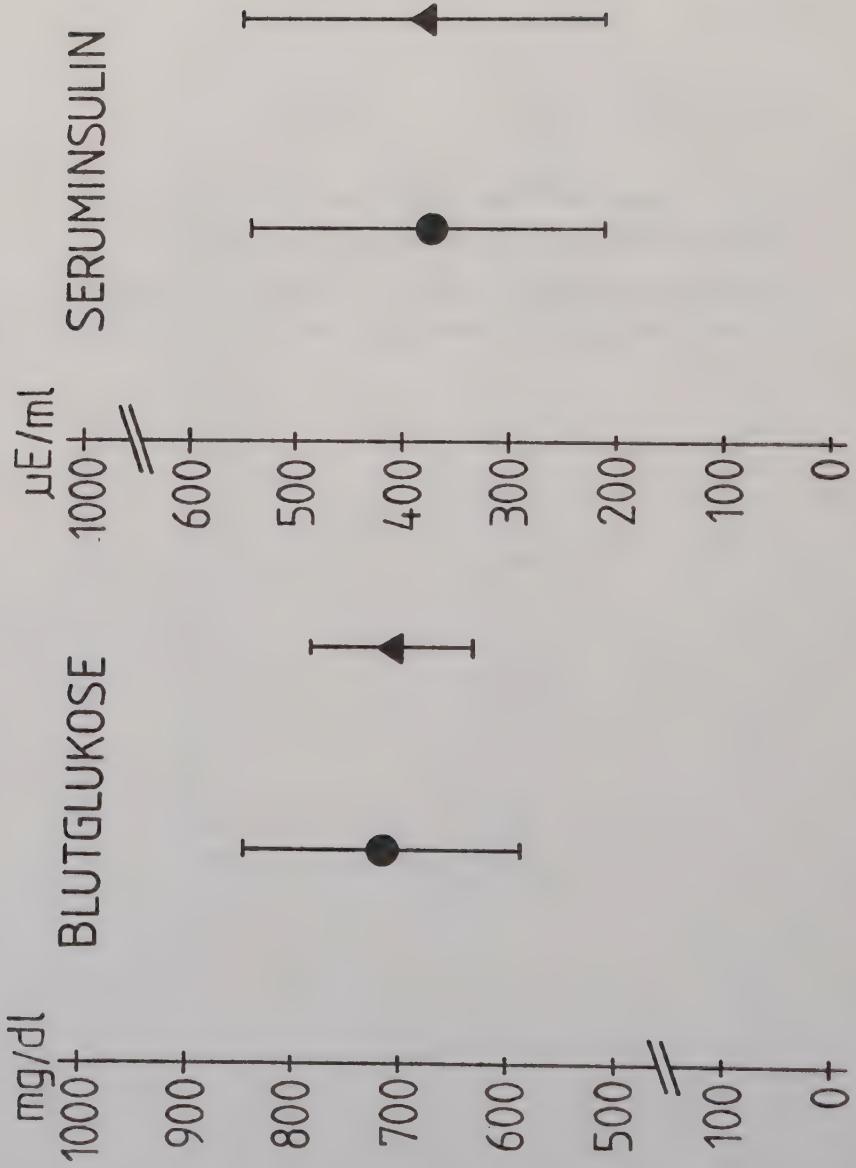


Abb. 3

V. Diskussion

Niedrig dosierte Gestagene, wie sie als Minipillen Anwendung finden, haben offensichtlich keinen meßbaren Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel (2, 3, 5, 10, 22). Gleiches gilt für niedrig dosierte Östrogene, wie sie zur Behandlung klimakterischer Beschwerden dienen (21). Unter Östrogen-Gestagenkombination als hormonale Kontrazeptiva finden sich widersprüchliche Befunde mit (1, 12, 23, 24, 25) und ohne Veränderung der Glukosetoleranz (6). Der Dosis der Östrogenkomponente wird eine wichtige Rolle zugemessen (23, 25). Auch Unterschiede zwischen den beiden üblicherweise in Kombinationspillen verwendeten Östrogenen Mestranol und Äthinylöstradiol sind gefunden (7, 8) und bezweifelt worden (15, 20). Veränderungen des Seruminsulins sollen deutlicher sein als solche der Blutglukosewerte (23, 25). Dieser insulinantagonistische Effekt wird mit einem Steroiddiabetes verglichen (24) und mit der Veränderung des Cortisolumsatzes unter exogenem Östrogeneinfluß erklärt (4). Bei den von uns verwendeten Dosen und Untersuchungsmodus wurde weder für die Glukosewerte noch das Seruminsulin ein unterschiedlicher Trend sichtbar. Bei verschiedenen behandelten Gruppen können Differenzen in den interindividuellen Streuungen versteckt sein. Bei diesem Ansatz sollte sich auch bei einer kleinen Probandenzahl zumindest der Trend eines Unterschiedes zeigen,

aus dem die notwendige Probandenzahl zur Sicherung einer Signifikanz geschätzt werden könnte. Unsere Ergebnisse zeigten keinen solchen Trend auf und machen einen Unterschied der bestimmten Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels zwischen beiden Präparaten zumindest bei kurzfristigem Wechsel unwahrscheinlich.

VI. Zusammenfassung

10 Frauen im Alter zwischen 21 und 34 Jahren nahmen in vier aufeinanderfolgenden Behandlungszyklen abwechselnd eine östrogenfreie Minipille (Lynestrenol 0,5 mg) und eine Kombinationspille (Lynestrenol 1 mg und Äthinylöstradiol 0,5 mg). Jeweils am 20. oder 21. Einnahmetag eines gleichen Behandlungszyklus wurde ein oraler Glukosebelastungstest mit 100 g Glukose durchgeführt und Blutglukose und Seruminsulin in halbstündigen Abständen über drei Stunden bestimmt. Jede Probandin diente somit viermal als ihre eigene Kontrolle.

Bei Auswertung der Verläufe von Glukose und Insulin mit dem t-Test für gepaarte Beobachtungen war kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Präparaten nachweisbar ($p < 0,05$). Bei paarweisem Vergleich der Summe der Glukosewerte aufeinanderfolgender Tests auf nicht quantitativer "höher-niedriger" Basis, waren von den 20 Paaren bei 10 die Werte unter der Minipille höher, bei den restlichen 10 Paaren umgekehrt die Werte unter dem Kombinationspräparat. Bei entsprechendem Vergleich der Insulinwerte ergab sich gleichfalls eine Relation von 10 : 10. Unter den 40 durchgeführten Tests waren 5 pathologisch, davon 3 unter der Minipille und 2 unter dem Kombinationspräparat.

Literaturverzeichnis

- (1) Beck P., Effects of gonadal hormones and contraceptive steroids on glucose and insulin metabolism. In: Metabolism effects of gonadal hormones and contraceptive steroids, Salhanick H.A., Kipnis D.M., Vande Wiele R.L., Eds. Plenum Press, New York - London, 1969, p. 97-125
- (2) Beck P., (1970), Comparison of the metabolic effects of chlormadinone acetate and conventional contraceptive steroids in man. J. Clin. Endocrinol. 30: 785
- (3) Berlin R., Vikrot D., U. Larsson-Cohn, Effects of combined and low-dose gestagen oral contraceptives on plasma lipids; including individual phospholipids. Acta endocr. 63 : 717-735, 1970
- (4) Biliar R.B., Jassani M., Little B., Estrogens and the metabolism of progesterone in vivo. Americ. J. Obstet. Gynec. 121, 877-884, 1975
- (5) Bolton Ch., Hampton J.R., (1968), Effect of oral contraceptive agents on platelets and plasmaphospholipids. Lancet 1: 1336-1340
- (6) Bottermann P., Dieterle P., Hochheuser W., Horn K., Kopetz K., Schleyden K., Schwarz K und Scriba P.C., Zur Frage der endokrinen Nebenwirkungen von Ovulationshemmern. Münch. Med. Wschr. 109, 685-691, 1967.
- (7) Di Paola G., Puchulu F., Robin M., Nicholson R. and Hart M., Oral contraceptives and carbohydrate metabolism. Americ. J. Obstet Gynec., 101, 206-216, 1968

- (8) Di Paola G., Robin M. and Nicholson R., Estrogen therapy and glucose tolerance test. *Americ. J. Obstet. Gynec.*, 107, 124-132, 1970.
- (9) Clinch J., Turnbull A.C., Effect of oral contraceptives on glucose tolerance, *Lancet* I, 857-858, 1969
- (10) Dittmar F.W., Waidl E., (1969), Die Wirkung von kleinsten Gestagen-Dosen auf den Kohlenhydratstoffwechsel. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 29: 1026
- (11) Frerichs H., Grote S., Severidt E., und Creutzfeld W., 12. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endocrin. und 2. Tagung d. Dtsch. Diabetes-Ges. Wiesbaden vom 21.-23.4., 1966
- (12) Frerichs H., (1971), Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels durch contraceptive Steroide bei der Frau. In: Kewitz H., (Hrsg.), Nebenwirkungen contraceptiver Steroide. Westkreuz Verlag, Berlin, S. 75-89
- (13) Goldmann J.A., Ovadia J.L., The Effect of estrogen on i.v. glucose tolerance in woman. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 103, 172-178, 1969
- (14) Javier Z., Gershberg H. and Hulse M., Ovulatory suppressants, estrogens and carbohydrate metabolism, *Metabolism* 17, 443-456, 1968
- (15) Leis D., Bottermann P., Ermler R. and Maurer U., Comparison of ethinylestradiol and mestranol in sequential type oral contraceptives in their effects on blood glucose and serum insulin in oral glucose tolerance test. *Fertility and Sterility* 28: 737-739, 1977

- (16) Spellacy W.N., Buhi W.C., Spellacy C.E., Moses L.E. and Goldzieher J.W., Glucose, insulin and growth hormone studies in long-term users of oral contraceptives. *Americ. J. Obstet. Gynec.* 106, 173-182, 1970
- (17) Spellacy W.N., Carlson K.L., Birk S.A. and Schade S.L., Glucose and insulin alterations after one year of combination-type oral contraceptive treatment. *Metabolism* 17, 496-501, 1968
- (18) Spellacy W.N., A review of carbohydrate metabolism and the oral contraceptives. *Americ. J. Obstet. Gynec.*, 104, 448-460, 1969
- (19) Spellacy W.N., Buhi W.C., Bendel R.P., Insulin and glucose studies after one year of treatment with a sequential-type oral contraceptive. *Obstet. Gynecol.* 33: 800-804, 1969
- (20) Spellacy W.N., Buhi W.C., and Birks S.A., The effect of estrogens on carbohydrate metabolism: Glucose, insulin, and growth hormone studies on 171 women ingesting premarin, mestranol, and ethinyl estradiol for six month, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 114: 378, 1972
- (21) Spellacy W.N., Buhi W.C., Birk S.A., Effect of estrogen treatment for one year on carbohydrate and lipid metabolism in women with normal and abnormal glucose tolerance test results. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 131: 87, 1978)
- (22) Tengström B., Wide L., Glucose tolerance and insulin response during daily continuous low dose oral contraceptive treatment. *Acta Endocrinol. (Kbh)* 62: 242, 1969

- (23) Vermeulen A., Daneels R. and Thiery M., Effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. *Diabetologia* 6, 519-523, 1970
- (24) Wynn V., Doar J.W.H., Some effects of oral carbohydrate metabolism, *Lancet* 1969, II, 761-766
- (25) Wynn V., Adams P., Oakley N., Seed N., The second intern. norgestrel Symposium. *Excerpta medica*, Amsterdam, 47-54, 1974

Die Durchführung der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. D. Leis (II. Frauenklinik der Universität), Herrn Prof. Dr. P. Bottermann und Frau J. Ermler (II. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München). Hierfür möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Richter (II. Frauenklinik der Universität München) für die Übernahme des Referats.

Lebenslauf

Wolfgang Schlauch

geb. am 20. 3. 1949

Geburtsort: Planegg

Eltern: Friedrich Schlauch

Ella Schlauch geb. Gürtler

1955 - 1959 Besuch der Volksschule in Gräfelfing

1959 - 1965 Besuch des Realgymnasiums in Gräfelfing

1965 - 1970 Besuch der Jugenddorf Christophorusschule
auf dem Obersalzberg

1971 - 1973 Praktikum der Pharmazie

1973 - 1974 Zivildienst in der Poliklinik München

1974 - 1980 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-
Universität in München

24. 6. 1980 Approbation

